

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Rec'd PCT/EP 02/04063 1532906

International Application No. 02/04063

PCT No. 02/04063

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N33/68 C12Q1/68 A61K38/00 A61K48/00 A01K67/027

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, EMBASE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ANDERSON RICHARD A ET AL: "The insulin-like growth factor system in the GT1-7 GnRH neuronal cell line" NEUROENDOCRINOLOGY, vol. 70, no. 5, November 1999 (1999-11), pages 353-359, XP009021284 ISSN: 0028-3835 siehe Diskussion	1-10
Y	STENVERS KAYE L ET AL: "Expression of insulin-like growth factor binding protein-4 and -5 mRNAs in adult rat forebrain" JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY, vol. 339, no. 1, 1994, pages 91-105, XP009021210 ISSN: 0021-9967 siehe S. 104, linke Sp.	1-10

--/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 November 2003

Date of mailing of the international search report

02/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grosskopf, R

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

P 02/04063

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>ROSCHIER MAARIA ET AL: "Insulin-like growth factor binding protein 5 and type-1 insulin-like growth factor receptor are differentially regulated during apoptosis in cerebellar granule cells"</p> <p>JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, vol. 76, no. 1, January 2001 (2001-01), pages 11-20, XP001155887 ISSN: 0022-3042 siehe Abstrakt und S. 18</p> <p>---</p>	1-10
Y	<p>CHENG HSIN-LIN ET AL: "Immunohistochemical localization of insulin like growth factor binding protein-5 in the developing rat nervous system"</p> <p>DEVELOPMENTAL BRAIN RESEARCH, vol. 92, no. 2, 1996, pages 211-218, XP001153291 ISSN: 0165-3806 siehe S. 216, linke Spalte</p> <p>---</p>	1-10
P, Y	<p>TANNO BARBARA ET AL: "Expression of insulin-like growth factor-binding protein 5 in neuroblastoma cells is regulated at the transcriptional level by c-Myb and B-Myb via direct and indirect mechanisms"</p> <p>JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 277, no. 26, 28 June 2002 (2002-06-28), pages 23172-23180, XP002261943 ISSN: 0021-9258 siehe ganzes Dokument</p> <p>---</p>	1-10
A	<p>PETERSSON SUSANNA ET AL: "The megencephaly mouse has disturbances in the insulin-like growth factor (IGF) system"</p> <p>MOLECULAR BRAIN RESEARCH, vol. 72, no. 1, 8 September 1999 (1999-09-08), pages 80-88, XP001155888 ISSN: 0169-328X</p> <p>---</p>	
A	<p>BEILHARZ ERICA J ET AL: "Differential expression of insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP) 4 and 5 mRNA in the rat brain after transient hypoxic-ischemic injury"</p> <p>MOLECULAR BRAIN RESEARCH, vol. 18, no. 3, 1993, pages 209-215, XP009021270 ISSN: 0169-328X</p> <p>---</p>	

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP 02/04063

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BONDY CAROLYN ET AL: "Correlation between insulin-like growth factor (IGF)-binding protein 5 and IGF-I gene expression during brain development" JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 13, no. 12, 1993, pages 5092-5104, XP009021215 ISSN: 0270-6474 ---	
A	GREGORY CHRISTOPHER W ET AL: "Androgen receptor up-regulates insulin-like growth factor binding protein-5 (IGFBP-5) expression in a human prostate cancer xenograft" ENDOCRINOLOGY, vol. 140, no. 5, May 1999 (1999-05), pages 2372-2381, XP002261944 ISSN: 0013-7227 ---	
A	LEE WEI-HUA ET AL: "Altered IGFBP5 gene expression in the cerebellar external germinal layer of weaver mutant mice" MOLECULAR BRAIN RESEARCH, vol. 30, no. 2, 1995, pages 259-268, XP002261945 ISSN: 0169-328X -----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/DE 02/04063**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 11-14 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

2. ☒ Claims Nos.: 11-14  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

**see additional sheet**

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

Claims: 11-14

The definition of the "active substances" to be used in Claims 11 and 12 is thoroughly vague and entirely lacking in technical features. It is therefore not possible to determine the kind and the number of active substances covered by this definition. It was therefore not possible to carry out a search with respect to these agents nor, consequently, the use thereof.

This also applies in principle to a series of substances "defined" in Claim 13 (e.g. "substance which stimulates the expression and/or release of IGF-1") or "an IGFBP-5 inhibiting RNA", etc.). Furthermore, even the substances which are defined in Claims 13 and 14 lack any kind of support from experiments which might substantiate the claimed use.

Consequently, firstly, it was not possible to carry out a search with respect to these claims even with reference to specific examples. For this reason too, however, it was decided not to raise an objection with respect to lack of unity of invention at this stage.

This would apply, firstly, to Claims 1-10 and 13-14, since the claims in question relate to the isolation and use of known substances which are not linked by a unified concept. Secondly, an objection with regard to lack of unity of invention would also relate to the use of the various substances of Claims 13 and 14, since here it is not a question of substances that are linked by a specific technical feature and, as mentioned, that are known.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

DE 02/04063

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 G01N33/68 C12Q1/68 A61K38/00 A61K48/00 A01K67/027

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS, EMBASE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	ANDERSON RICHARD A ET AL: "The insulin-like growth factor system in the GT1-7 GnRH neuronal cell line" NEUROENDOCRINOLOGY, Bd. 70, Nr. 5, November 1999 (1999-11), Seiten 353-359, XP009021284 ISSN: 0028-3835 siehe Diskussion	1-10
Y	STENVERS KAYE L ET AL: "Expression of insulin-like growth factor binding protein-4 and -5 mRNAs in adult rat forebrain" JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY, Bd. 339, Nr. 1, 1994, Seiten 91-105, XP009021210 ISSN: 0021-9967 siehe S. 104, linke Sp.	1-10
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. November 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/12/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Grosskopf, R

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEFÜHRTE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>ROSCHIER MAARIA ET AL: "Insulin-like growth factor binding protein 5 and type-1 insulin-like growth factor receptor are differentially regulated during apoptosis in cerebellar granule cells"</p> <p>JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, Bd. 76, Nr. 1, Januar 2001 (2001-01), Seiten 11-20, XP001155887 ISSN: 0022-3042 siehe Abstrakt und S. 18</p>	1-10
Y	<p>CHENG HSIN-LIN ET AL: "Immunohistochemical localization of insulin like growth factor binding protein-5 in the developing rat nervous system"</p> <p>DEVELOPMENTAL BRAIN RESEARCH, Bd. 92, Nr. 2, 1996, Seiten 211-218, XP001153291 ISSN: 0165-3806 siehe S. 216, linke Spalte</p>	1-10
P,Y	<p>TANNO BARBARA ET AL: "Expression of insulin-like growth factor-binding protein 5 in neuroblastoma cells is regulated at the transcriptional level by c-Myb and B-Myb via direct and indirect mechanisms"</p> <p>JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 277, Nr. 26, 28. Juni 2002 (2002-06-28), Seiten 23172-23180, XP002261943 ISSN: 0021-9258 siehe ganzes Dokument</p>	1-10
A	<p>PETERSSON SUSANNA ET AL: "The megencephaly mouse has disturbances in the insulin-like growth factor (IGF) system"</p> <p>MOLECULAR BRAIN RESEARCH, Bd. 72, Nr. 1, 8. September 1999 (1999-09-08), Seiten 80-88, XP001155888 ISSN: 0169-328X</p>	
A	<p>BEILHARZ ERICA J ET AL: "Differential expression of insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP) 4 and 5 mRNA in the rat brain after transient hypoxic-ischemic injury"</p> <p>MOLECULAR BRAIN RESEARCH, Bd. 18, Nr. 3, 1993, Seiten 209-215, XP009021270 ISSN: 0169-328X</p>	
	-/--	

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEKÜNDIGTE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BONDY CAROLYN ET AL: "Correlation between insulin-like growth factor (IGF)-binding protein 5 and IGF-I gene expression during brain development" JOURNAL OF NEUROSCIENCE, Bd. 13, Nr. 12, 1993, Seiten 5092-5104, XP009021215 ISSN: 0270-6474 ---	
A	GREGORY CHRISTOPHER W ET AL: "Androgen receptor up-regulates insulin-like growth factor binding protein-5 (IGFBP-5) expression in a human prostate cancer xenograft" ENDOCRINOLOGY, Bd. 140, Nr. 5, Mai 1999 (1999-05), Seiten 2372-2381, XP002261944 ISSN: 0013-7227 ---	
A	LEE WEI-HUA ET AL: "Altered IGFBP5 gene expression in the cerebellar external germinal layer of weaver mutant mice" MOLECULAR BRAIN RESEARCH, Bd. 30, Nr. 2, 1995, Seiten 259-268, XP002261945 ISSN: 0169-328X -----	



**Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:**

- Feld II** Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:  
\_\_\_\_\_

### Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 11-14

Die in den Ansprüchen 11 und 12 zu verwendenden "Wirksubstanzen" sind völlig vage definiert und frei von jeglichen technischen Merkmalen. Es ist daher unmöglich die Art und die Zahl der unter diese Definition fallenden Wirksubstanzen zu bestimmen. Daher konnte eine Recherche bezüglich dieser Wirkstoffe und somit auch bezüglich ihrer Verwendung nicht durchgeführt werden.

Dies gilt im Prinzip auch für eine Reihe der in Anspruch 13 "definierten" Substanzen (z.B. "Substanz, welche die Expression und/oder Freisetzung von IGF-1 stimuliert" oder "eine IGFBP-5 inhib(it)orische RNA" etc.). Darüber hinaus fehlt aber selbst in Bezug auf definierte Substanzen der Ansprüche 13 und 14 jegliche experimentelle Stützung, die die beanspruchte Verwendung belegen könnten.

Somit konnte, zum einen, die Recherche in Bezug auf diese Ansprüche auch nicht unter Bezugnahme auf spezifische Beispiele durchgeführt werden. Aus diesem Grund, wurde aber auch, in diesem Stadium, auf einen Einwand mangelnder Einheitlichkeit verzichtet.

Dieser würde sich zum einen auf die Ansprüche 1-10 bzw. 13-14 richten, da es sich hierbei um die Isolierung bzw. Verwendung bekannter Stoffe handelt, welche nicht durch ein einheitliches Konzept miteinander verbunden sind. Zum anderen würde sich der Einheitlichkeitseinwand aber auch auf die Verwendung der verschiedenen Substanzen der Ansprüche 13 und 14 richten, da es sich bei diesen um nicht durch ein spezifisches technisches Merkmal miteinander verbundene, und, wie erwähnt bekannte, Substanzen handelt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.